

Contribution à l'Étude du Traitement de la Tuberculose Pulmonaire à Bacilles Résistants

Résultats d'une enquête thérapeutique contrôlée utilisant
une administration intermittente de Rifampicine-Ethambutol

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 23 Juin 1973

par

M^{me} MAZOUNI Lallia née BENABDELLAH

Née le 27 Octobre 1943 à Mohammadia (ORAN)

MEMBRES DU JURY

MM. P. CHAULET	Professeur de Pneumo-Phthisiologie	Président
D. LARBAOUI	Professeur de Pneumo-Phthisiologie	} Juges
M. DJENNAS	Professeur d'Ophtalmologie	
G. ILLOUL	Professeur de Gastro - Enterologie	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548217_0009

Contribution à l'Étude du Traitement de la Tuberculose Pulmonaire à Bacilles Résistants

Résultats d'une enquête thérapeutique contrôlée utilisant
une administration intermittente de Rifampicine-Ethambutol

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 23 Juin 1973

par

M^{me} MAZOUNI Lallia née BENABDELLAH

Née le 27 Octobre 1943 à Mohammadia (ORAN)

MEMBRES DU JURY

MM. P. CHAULET	Professeur de Pneumo-Phtisiologie	Président
D. LARBAOUI	Professeur de Pneumo-Phtisiologie	} Juges
M. DJENNAS	Professeur d'Ophthalmologie	
G. ILLOUL	Professeur de Gastro - Enterologie	

Contribution à l'étude du traitement de la Tuberculose Pulmonaire à Bactéries Résistantes

Résultats d'une enquête thérapeutique contrôlée visant
une administration rationnelle de l'Éthionamide (Ethambutol)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 25 mai 1912



M. MAZOUZ, Docteur en Médecine

Docteur en Médecine et en Pharmacie

MÉDECIN EN CHEF

Dr. A. C. G. J. VAN DER WEGE	Dr. J. H. VAN DER WEGE	Dr. J. H. VAN DER WEGE
Dr. J. H. VAN DER WEGE	Dr. J. H. VAN DER WEGE	Dr. J. H. VAN DER WEGE
Dr. J. H. VAN DER WEGE	Dr. J. H. VAN DER WEGE	Dr. J. H. VAN DER WEGE
Dr. J. H. VAN DER WEGE	Dr. J. H. VAN DER WEGE	Dr. J. H. VAN DER WEGE

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je donnerai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette thèse

A la mémoire de mes parents

en gage de ma profonde reconnaissance
pour tout ce qu'ils ont fait pour moi
avec toute ma tendresse.

A mon mari

A ma fille

A mes frères et soeurs

A mes beaux frères

A toute ma famille

A mes amis

Avec toute mon affection et
ma sincère gratitude.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Pierre CHAULET
Professeur de Pneumo-Phtisiologie.

Externe, vous nous avez accueilli
dans votre service et dirigé nos
premiers pas dans la médecine pratique
de pneumo-phtisiologie.

Vous avez été notre Conférencier
d'internat, notre Maître dans la prépa-
ration du Certificat d'Etudes Spéciales
de Pneumo-Phtisiologie.

Vous nous avez inspiré le sujet
de cette thèse et contribué avec
bienveillance à sa réalisation.

Que ce travail soit le signe de
nos profonds remerciements et notre
assurance que nous resterons fidèles
à son exemple.

A nos Juges.

A Monsieur le Professeur Djillali LARBAOUI
Professeur de Pneumo-Phtisiologie.

Vous avez également été notre
Maître durant notre externat, notre
internat et préparation au Certificat
d'Etudes Spéciales de Pneumo-Phtisio-
logie.

Vos conseils dans l'élaboration
de cette thèse nous ont été d'un
précieux secours.

Soyez assuré de notre gratitude,
nos sentiments respectueux et dévoués.

A Monsieur le Professeur Messaoud DJENNAS
Professeur d'Ophtalmologie.

Vous avez contribué à ce travail
par la surveillance ophtalmologique
des malades.

Vous avez accepté de faire
partie de notre Jury.

Veillez trouver ici l'expression
de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Gana ILLOUL
Professeur de Gastro-Entérologie.

Vous nous avez fait l'honneur
de juger notre travail!

Qu'il nous soit permis de vous
exprimer toute notre considération.

A nos Maîtres de la Faculté

A nos Maîtres des Hôpitaux

En particulier à
Messieurs les Professeurs :

Ali	AIT KHALED
Bachir	AIT OUYAHIA
Omar	BOUDJELLAB
Ali	EL-OKBY
Bachir	HADDAM
Hamza	KLIOUA
Mohamed Chérif	MOSTEFAI
Mohamed	TOUMI

PLAN D'ETUDE

INTRODUCTION

CHAPITRE I.

LA RIFAMPICINE ET L'ETHAMBUTOL : PRESENTATION GENERALE

1. La Rifampicine
 - a) Activité in vitro, activité invivo
 - b) Sensibilité
 - c) Métabolisme
 - d) Toxicité
2. L'Ethambutol
 - a) Activité in vitro, activité in vivo
 - b) Sensibilité
 - c) Métabolisme
 - d) Toxicité

CHAPITRE II.

L'ENQUETE : MATERIEL ET METHODES DE TRAVAIL

1. Les régimes étudiés
 - a) Le régime 12 RE + RE 2/7
 - b) Le régime 4 RE + RE 2/7
2. Les groupes thérapeutiques
3. Méthodes de surveillance après 12 mois de traitement

CHAPITRE III.

RESULTATS

1. Exclusion avant le 12e mois
2. Résultats au 12e mois
3. Résultats au 24e mois

CHAPITRE IV

COMMENTAIRES

1. Efficacité des régimes intermittents associant rifampicine et ethambutol
2. Tolérance - Toxicité de ces régimes
3. Considérations économiques
4. Applications des régimes intermittents associant rifampicine et ethambutol sur le terrain.

CONCLUSIONS

I N T R O D U C T I O N

Le traitement des cas de tuberculose pulmonaire à bacilles résistants pose un problème dans tous les pays du monde. Dans les pays en voie de développement où la prévalence de la tuberculose est élevée, ce problème se présente avec acuité pour deux raisons :

- Une raison épidémiologique : la fréquence et la gravité de la résistance bactérienne liée à une application insuffisante de la chimiothérapie.
- Une raison économique : le coût élevé des régimes de seconde ligne.

L'apparition de deux nouvelles drogues dans l'arsenal thérapeutique, la rifampicine et l'éthambutol, dont l'une au moins est majeure, permet d'envisager l'approche de ce problème d'une façon nouvelle, tout au moins en Algérie.

Ces antibiotiques n'ont en effet, jamais été utilisés jusqu'à présent en Algérie. Etant mis à la disposition des malades en même temps, leur utilisation judicieuse permet d'éviter ou de limiter la sélection de bacilles résistants, ce, qui n'avait pu être fait pour les drogues de relais précédemment découvertes.

Leur administration simultanée et strictement contrôlée permet donc d'envisager la solution du problème posé par les malades "cracheurs de bacilles" résistants aux drogues anciennes.

De plus, ces antibiotiques sont très actifs et plusieurs études ont montré l'efficacité de l'un d'entre eux en administration intermittente. Cette propriété est très importante sur le plan pratique, car elle permet d'administrer un traitement ambulatoire entièrement contrôlé.

Ces éléments nous ont incité à étudier des régimes utilisant, rifampicine et éthambutol en administration intermittente, bi-hebdomadaire, au cours d'un essai thérapeutique contrôlé.

Après avoir rappelé l'état actuel des connaissances sur la rifampicine et l'éthambutol, nous étudierons successivement les méthodes de travail adoptées au cours de l'enquête, puis les résultats de l'enquête. Enfin, nous présenterons les commentaires et les conclusions auxquelles ce travail nous a conduit.

C H A P I T R E I

LA RIFAMPICINE ET L'ETHAMBUTOL

Présentation générale

L'ENQUETE REPOSE SUR L'ADMINISTRATION SIMULTANEE
DE RIFAMPICINE ET D'ETHAMBUTOL

1. LA RIFAMPICINE

a. ACTIVITE

La rifampicine est un dérivé semi-synthétique de la rifamycine B. décrite pour la première fois par SENSI et Coll. en 1959 (56).

On doit aux travaux de 1965, (SENSI, MAGGI, FURESZ, PALLANZA et ARIOLI) la mise au point du nouveau dérivé : amino 4 méthyl pipérogne dénommé rifamycine A.M.P. ou rifampicine. La rifampicine est donc une hydrazone de la formule rifamycine S.V.

La rifampicine est extrêmement active contre les germes gram positif, surtout le staphylocoque, elle témoigne d'autre part, d'une activité satisfaisante contre quelques germes gram négatif et s'avère hautement active contre mycobactérium tuberculosis (27).

L'activité sur le B.K. :

- IN VITRO son activité varie considérablement avec les milieux de culture. Selon NITTI et Coll. (51) la concentration inhibitrice est 0,01mcg/ml en

milieu liquide de DUBOS, de 0,5mcg/ml en milieu de LOEWENSTEIN JENSEN. En milieu de YOUNG, la rifampicine semble cinq fois moins active que la rifamycine S.V. Ces variations de l'activité inhibitrice de la rifampicine, selon les milieux de culture utilisés, sont le reflet de l'instabilité du produit.

La concentration inhibitrice de la rifampicine est également variable avec le pH des milieux de culture.

NITTI et Coll. ont montré qu'en pH acide de 5,5 cette concentration inhibitrice est cinq fois plus faible qu'en pH neutre.

- IN VIVO chez l'animal, la dose minimale active varie avec les conditions de l'expérience (36). Chez le cobaye, celle de la rifamycine S.V. est de l'ordre de 300mg par kg, tandis que celle de la rifampicine est de 20mg par kg chez la souris, la dose minimale active de rifamycine S.V. est de l'ordre de 110mg ou de 50mg par kg, tandis que celle de la rifampicine est de 5mg par kg. La rifamycine S.V. a été administré par voie cutanée, la rifampicine par voie digestive.

Selon PALLANZA et Coll. (52) deux heures après l'administration per os d'une dose de 10mg par kg de rifampicine on trouve dans le sérum 6,15mcg/ml chez la souris, entre 0,5 et 9,2mcg/ml chez le cobaye.

Chez l'homme les travaux italiens (51-4-15-16-48) et belges (71) permettent d'affirmer que la rifampicine donne des résultats remarquables lorsqu'elle est administrée per os, à jeun et en une seule fois à la dose de 10mg par kg. Cette dose est parfaitement tolérée.

b. SENSIBILITE

On assiste à une négativation rapide et durable. Ceci est rapporté non seulement à la puissante action bactéricide du médicament, mais aussi à la rareté de mutants résistants à la rifampicine dans une population bacillaire sensible à cette drogue (36-12).

Il n'y a pas de résistance croisée avec les autres anti-tuberculeux (46-51-60)

c. METABOLISME (27-13)

La rifampicine est bien absorbée par voie digestive. La fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 80 à 90 %.

Dans le parenchyme pulmonaire, la fixation serait bonne. On trouve dans le foie, des concentrations de rifampicine qui sont de l'ordre de 5 à 10 fois supérieures aux chiffres plasmatiques.

La bile est la principale voie d'élimination et contient des concentrations de rifampicine qui sont dans le rapport de 15 à 50 avec la concentration du sérum.

L'élimination urinaire est également très importante.

La rifampicine décrit un cycle entéro-hépatique. L'élimination est relativement lente. Le rôle du foie apparait capital dans le métabolisme de la rifampicine.

Les taux plasmatiques varient surtout selon la dose ingérée, sa répartition dans les 24 heures et par rapport au repas (35-14-13-58-73).

NINNI et Coll. avaient observé que chez les malades en traitement prolongé, on constatait une tendance à la réduction des taux plasmatiques : leurs données étaient surtout qualitatives.

On observe dans les traitements prolongés, une diminution qui est bien évidente dans la phase décroissante de la courbe. On n'a pas de réduction ultérieure après le premier mois (15).

La répartition des taux sériques en ne tenant compte que du sexe, montre comme cela a déjà été signalé par CANETTI et PORVEN que les taux retrouvés aux trois temps des prélèvements sont plus élevés, constamment et d'une façon significative chez les femmes que chez les hommes (42).

d) TOXICITE (3-24-66)

En général, la rifampicine est bien tolérée. Les effets secondaires ont fait l'objet de nombreux travaux. On peut les classer en incidents mineurs et accidents majeurs.

Parmi les incidents mineurs, on décrit :

- Des troubles généraux : réaction hyperthermique avec frissons, céphalées, malaise général, douleurs osseuses apparaissant 2 à 3 heures après la prise de rifampicine.
- Des troubles digestifs : nausées, vomissements parfois diarrhée, anorexie, douleurs épigastriques.
- Des troubles cutanés à type de lésions érythémateuses, prurigineuses apparaissent en début de traitement.
- Des troubles respiratoires à type de dyspnée paroxystique pseudo asthmatiforme.

Parmi les troubles majeurs :

- Atteinte hépatique (7-47)
 - . simple élévation des transaminases
 - . Ictère cytolytique, cholestatique ou mixte.

Plusieurs auteurs ont souligné que les manifestations hépatiques sévères se produisent chez des individus tarés (cirrhose hépatique d'origine alcoolique ou non).

- Troubles sanguins à type de purpura, ou même d'hémorragie méningée (5-41).

Ces accidents majeurs imposent l'arrêt du traitement.

- On note une relation entre la survenue des accidents et l'intervalle entre les prises d'une part et la dose de rifampicine d'autre part. La plus forte incidence ayant été relevée au cours du traitement par la rifampicine 1/7 à forte dose (1.200mg/j). (3-57-66)
- Sur 208 patients traités par la rifampicine en traitement intermittent : (3)
 - . 60 ont développé des réactions secondaires,
 - . chez 7 malades seulement (3 %) parmi les 60, on a arrêté le traitement par la rifampicine.
 - . 10 malades furent mis quotidiennement à la rifampicine 7/7
- Chez les malades traités quotidiennement par la rifampicine, on a noté :
 - une hyperesthésie généralisée

- des réactions cutanées
 - des troubles hépatiques.
-
- Chez les malades traités par éthionamide + cyclosérine + pyrazinamide, les accidents furent fréquents (50 %) et certains mêmes graves.
 - 1/4 des malades présentent des effets secondaires même le premier mois.

2. L'ETHAMBUTOL

a. ACTIVITE

L'éthambutol est dichlorhydrate de l'isomère, dextrogyre du 2,2 (éthylène di imino) di 1 butanol (7).

L'éthambutol a fait l'objet de très nombreux travaux bactériologiques, aussi bien in vitro que dans l'infection tuberculeuse expérimentale des animaux de laboratoire.

IN VITRO, l'éthambutol est doué d'une action spécifique sur les bactéries du genre mycobactérium.

Différents groupes de chercheurs aux Etats-Unis, Madame GRUMBACH en France, ont montré l'action partiellement préventive et curative de l'éthambutol sur la tuberculose d'inoculation chez la souris (34).

F. GRUMBACH (32) a étudié l'éthambutol en traitements intermittents chez la souris. En traitement curatif, l'éthambutol seul administré en intermittence à partir du dixième jour après l'infection et pendant 4 mois, les résultats, appréciés par le nombre de bacilles isolés du poumon, sont très voisins, que l'administration soit tous les jours, 3 fois par semaine ou 2 fois par semaine, légèrement moins bons lorsqu'elle n'est qu'une fois par semaine, la dose totale par semaine étant la même.

En ce qui concerne les traitements intermittents l'expérimentation nous suggère que les traitements bi ou tri hebdomadaires semblent acceptables, tandis que le traitement une fois par semaine, n'est actif qu'à des doses très élevées, non tolérables par l'homme.

CANETTI et Coll. (10) ont réalisé un classement des drogues antituberculeuses selon les taux sanguins chez l'homme. L'éthambutol entre dans le premier groupe de drogues à activité intra cellulaire non diminuée.

Le coefficient de $\frac{\text{taux sérique}}{\text{concentration minimale in vitro}}$ de l'éthambutol c'est à dire le rapport entre la moyenne des taux sériques que produit la drogue et la moyenne des concentrations inhibitrices minimales in vitro de la drogue pour les

souches bacillaires sauvages, varie à la 30^{me} heure et à la 60^{me} heure.

Le coefficient de dépassement moyen est de 4,7 donc bas. Un accroissement de la dose serait à la fois souhaitable et applicable si la tolérance du médicament s'avérait inchangée. Les résultats sont effectivement meilleurs lorsqu'une même dose hebdomadaire est donnée en traitement intermittent que lorsqu'elle l'est en traitement quotidien.

Les taux d'éthambutol obtenus dans le sérum après prise orale du médicament varient considérablement d'un malade à un autre (30). Les variations constatées sont moins fortes lorsque la posologie standard de 1.200mg est remplacée par une posologie de 25mg/kg adaptée au poids du malade, cette dernière donnant en plus un pic de concentration un peu plus élevé.

L'administration en perfusion veineuse permet d'obtenir des pics de concentrations sanguine de 8mcg/ml en moyenne, et semblent être du même ordre que celles que donne la voie intra musculaire.

Selon la voie d'administration orale ou parentérale de l'éthambutol, les taux sériques réalisés sont de 2 à 8 fois supérieurs en moyenne à la concentration minima de l'éthambutol "in vitro".

Particulièrement significatives ont été les études de SCHMIDT et Coll. chez le singe rhésus. Comparant l'activité de l'éthambutol et de l'isoniazide en monothérapie, ces auteurs ont démontré une activité substantielle du médicament entre les doses de 12,5mg/kg et 100mg/kg mais soulignent bien que les meilleurs résultats enregistrés sont inférieurs à ceux obtenus avec 10mg/kg d'isoniazide.

b. SENSIBILITE

Aucune résistance croisée entre l'éthambutol et l'un ou l'autre des agents tuberculostatiques connus jusqu'ici n'a jamais pu être mise en évidence sur aucune des souches étudiées.

La résistance acquise se développe beaucoup plus lentement avec l'éthambutol qu'avec les autres anti-tuberculeux (32-45)

Il est difficile d'obtenir des populations résistantes à l'éthambutol chez les animaux traités et même après un long traitement, par de fortes doses d'éthambutol seul, la persistance de populations élevées et sensibles à l'éthambutol (32).

c. METABOLISME

L'absorption, le métabolisme et l'excrétion de l'éthambutol ont été étudiés chez l'animal et chez l'homme avec des résultats sensiblement identiques.

Administré par voie orale, l'éthambutol est absorbé rapidement et en quasi totalité.

La concentration sérique croît rapidement jusqu'à un maximum, dans les 2 à 4 heures qui suivent. Puis cette concentration décroît progressivement. Cette concentration maxima chez un sujet tuberculeux est comprise entre 3 et 5mcg/ml.

L'éthambutol éliminé en quasi totalité, 80 % par la voie urinaire.

CROSSET et Coll. ont montré l'existence d'un retard à l'élimination de l'éthambutol qui se traduit, après

administration orale, par des taux de la sixième heure, de très peu inférieurs aux taux de la troisième heure.

L'administration par voie veineuse entraîne des pics de concentration trois fois supérieurs aux pics obtenus par l'administration orale, mais des taux tardifs identiques à ceux donnés par la voie orale (30).

d. TOXICITE

La tolérance clinique de l'éthambutol et le confort des malades au cours du traitement ont été généralement très appréciés. Les intolérances le plus fréquemment observées sont d'ordre digestif (nausées, vomissements, épigastralgies, troubles du transit), mais demeurent moins fréquentes qu'avec le P.A.S.

Névrite optique rétrobulbaire avec ses deux formes axiale (baisse de l'acuité visuelle, scotome central, dyschromatopsie), péri axiale (acuité visuelle peu diminuée, amputation des deux zones périphériques du champ visuel). Le pourcentage des accidents oculaires est de l'ordre de 0,8 % (TACQUET).

Le fond d'oeil reste strictement normal.

C H A P I T R E I I

L'ENQUETE

Matériel et Méthodes de travail

L'enquête thérapeutique contrôlée a pour but de comparer deux régimes intermittents, associant rifampicine et éthambutol. Ces régimes ne différant que par la durée plus ou moins longue de la phase initiale de chimiothérapie quotidienne.

1. LES REGIMES ETUDIES

- a. Le régime 12 RE + RE 2/7 comporte une chimiothérapie en 2 phases :
 - Une phase continue de 12 semaines avec administration quotidienne et contrôlée de 600mg de rifampicine et de 1.200mg d'éthambutol en une seule prise à jeun.
 - Une phase intermittente comportant l'administration, deux fois par semaine, de la 12ème à la 52ème semaine de 900mg de rifampicine et 2.400mg d'éthambutol.
- b. Le régime 4 RE + RE 2/7 diffère du régime précédent par la durée de la phase continue réduite à 4 semaines.

Dans les deux régimes la phase continue a lieu à l'hôpital, et la phase intermittente se déroule sur le mode ambulatoire au dispensaire. Trois services hospitaliers pour la phase continue et trois dispensaires pour la phase intermittente ont participé à cette enquête.

2. LES GROUPES THERAPEUTIQUES

- 120 malades ont été admis dans l'enquête, du 5 Juin 1969 au 3 Mars 1970, et répartis au hasard entre les deux séries
 - + 60 malades ont été soumis au régime 12 RE + RE 2/7
 - + 60 malades ont été soumis au régime 4 RE + RE 2/7
- Pour être admis dans l'enquête, les malades doivent répondre à certaines conditions :
 - + être âgé de plus de 15 ans
 - + avoir une bacilloscopie positive à l'examen direct
 - + avoir une souche résistante à INH et streptomycine au moins, ou encore avoir été traité sans succès pendant 12 mois au moins.

- + Être domicilié près de l'un des dispensaires choisis pour l'enquête.
- + déclarer accepter et pouvoir se rendre 2 fois par semaine au dispensaire, pendant un an au moins.
- Les deux groupes sont parfaitement comparables en ce qui concerne la répartition par le **sexe**, l'âge et le poids (Tableau I)

Tableau I
SEXE, AGE, POIDS, ANTECEDENTS THERAPEUTIQUES
DANS LES DEUX GROUPES

	REGIMES	
	4 RE	12 RE
Total des malades	60	60
Hommes	45	45
Femmes	15	15
Age moyen (an)	36,5 (18-68)	37 (15-71)
Poids moyen (kg)	50,5 (24-72)	51 (20-78)
Durée moyenne des traitements antérieurs (mois)	59	67

On note quatre malades diabétiques dans le groupe 4 RE, 2 hommes et 2 femmes et 2 dans le groupe 12 RE.

- La gravité de l'atteinte pulmonaire est comparable dans les deux séries : les 2/3 des malades ont des lésions étendues à plus de deux segments et 75 % des malades présentent des lésions étendues à plus d'un lobe. Par ailleurs, la quasi totalité des malades dans les deux régimes, ont des lésions certaines. (Tableau II).

Tableau II
ETAT DES MALADES ADMIS A L'ENQUETE
DANS LES DEUX GROUPES THERAPEUTIQUES

	REGIMES	
	4 RE	12 RE
<u>EFFECTIF</u>	60	60
<u>IMAGES RADIOLOGIQUES</u>		
Unilatérales	16 (26 %)	15 (25 %)
bilatérales	44 (74 %)	45 (75 %)
Etendue		
(I	1 (2 %)	—
) II	16 (26 %)	12 (20 %)
(III	43 (72 %)	48 (80 %)
Excavée	58 (97 %)	59 (98 %)
Non excavées	2 (3 %)	1 (2 %)

- Le statut bactériologique initial est identique dans les deux séries. En effet, tous les malades ont une expectoration bacillifère à l'examen direct et en culture, et les tests de sensibilité montrent que 6 souches au total (3 de chaque série) ont une sensibilité conservée aux antibiotiques, alors que les 57 autres souches de chaque série sont résistantes à un ou plusieurs des antibiotiques.

Tableau III

	REGIMES	
	4 RE	12 RE
<u>BACTERIOLOGIE</u>		
Examen direct positif	60	60
Culture positive	60	60
Souches sensibles	3 (5 %)	3 (5 %)
Souches résistantes	57 (95 %)	57 (95 %)
- à une drogue	5 (8 %)	3 (5 %)
- à deux drogues	17	12
- à trois drogues	18 (87 %)	23 (90 %)
- à quatre drogues et plus	17	19

Les résistances observées sont graves. En effet, 54 malades du groupe 12 RE et 52 malades du groupe 4 RE ont des souches résistantes à deux antibiotiques au moins : il n'y a pas de différence significative dans la répartition des résistances observées dans les deux séries (Tableau III).

Il n'a été observé aucune résistance initiale à la rifampicine ou à l'éthambutol.

3. METHODES DE SURVEILLANCE DE TRAITEMENT

La surveillance du traitement comporte :

- Des examens bactériologiques mensuels comportant selon les échéances, une ou deux bacilloscopies directes, une ou deux cultures suivies éventuellement d'un test de sensibilité.
- Une radiographie pulmonaire pratiquée avant le traitement et aux 4, 12, 28 et 52 semaines.
- Un examen clinique mensuel, permettant d'apprécier la tolérance du malade et la toxicité des drogues.

- Les tests hépatiques ne sont faits qu'à la demande et un examen ophtalmologique est systématiquement pratiqué avant le traitement et aux 4ème, 12ème, 28ème et 52ème semaines.
- Le traitement est suspendu lorsque survient l'une des éventualités suivantes :
 - . Intolérance grave ou toxicité majeure (névrite rétro-bulbaire, hépato-toxicité, autre toxicité majeure).
 - . Résistance de la souche bactérienne à la rifampicine ou à l'éthambutol.

C H A P I T R E I I I

RESULTATS

1. EXCLUSIONS AVANT LE 12^e MOIS

Huit malades ont été exclus de l'analyse des résultats :

- six dans le groupe 4 RE
- deux dans le groupe 12 RE (Tableau IV)

Tableau IV
MALADES EXCLUS DE L'ANALYSE COMPARATIVE

	REGIMES	
	4 RE	12 RE
Perdus de vue avant la 28 ^e semaine	3	1
Décédés avant la 28 ^e semaine (cultures négatives)	1	1
Changement de régime pour toxicité	2	-
Total des malades exclus	6	2

Quatre ont été perdus de vue et ont interrompu le traitement avant la 28^e semaine

Deux sont décédés avant la 28^e semaine : les cultures faites à la 12^e semaine étaient négatives.

Deux malades ont eu des manifestations de toxicité (un cas de névrite rétro bulbaire et un cas de purpura) qui ont entraîné un changement de régime.

A. RESULTATS AU 12^e MOIS

- a) L'analyse comparative faite à la fin du 12^e mois de traitement a porté sur 54 malades du groupe 4 RE et sur 58 malades du groupe 12 RE.

Les critères d'analyse ont été ceux de la deuxième enquête chimiothérapique coopérative de l'Union (61).

Dans les résultats observés au 12^e mois, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes thérapeutiques.

L'évolution défavorable a été observée chez deux malades du groupe 4 RE (dans les deux cas les souches bacillaires isolées à la 52^{ème} semaine étaient demeurées sensibles à la rifampicine et à l'éthambutol), et chez un malade du groupe 12 RE (décédé à la 8^{ème} semaine du traitement, à la suite d'un pneumothorax spontané tuberculeux). (Tableau V)

Tableau V
RESULTATS GENERAUX AU 12e MOIS

	REGIMES	
	4 RE	12 RE
Total des malades admis à l'enquête	60	60
Cas exclus de l'analyse	6	2
Total des cas analysables	54 (100%)	58 (100 %)
- Evolution favorable		
! Toutes les cultures négatives au 12e mois	49	54
! Une seule culture positive au 12e mois	1	1
	50 (92%)	55 (94,8%)
- Evolution probablement favorable		
! Décès, ou perte de vue, après la 28e semaine avec plus de 3 cultures négatives	2 (4%)	2 (3,4%)
- Evolution défavorable		
! Aggravation radiologique et bactériologique	2 (4%)	1 (1,7%)

Nous rapportons ci-après les observations des cas défavorables observés au 12e mois.

- Dans le groupe 12 RE

1. C..... Chérif (RE N°67)

Malade âgé de 22 ans, déjà traité auparavant, présentant des lésions bilatérales excavées très étendues.

L'antibiogramme pratiqué en Octobre 1969 montre l'existence d'une résistance acquise à plusieurs antibiotiques : INH - SM - 13/14 - viocine.

Le malade a présenté un pyo pneumothorax secondaire infectant, décédé le 20 Novembre 1969.

- Dans le groupe 4 RE

1. I..... Laïd (RE N°38)

Malade âgé de 23 ans, déjà traité auparavant présentant des lésions bilatérales excavées très étendues.

L'antibiogramme pratiqué en Août 1969 montre l'existence d'une résistance acquise à plusieurs antibiotiques : INH - SM - ETH - Tb1.

Les bacilloscopies sont négatives à la 12ème semaine et le resteront jusqu'au 12e mois de traitement où une culture est positive au 72e jour.

L'antibiogramme pratiqué en Août 1970 montre l'existence d'une sensibilité conservée à la rifampicine et à l'éthambutol.

2. C..... Aneur (RE N°70)

Malade âgé de 42 ans, déjà traité auparavant, présentant des lésions bilatérales excavées très étendues.

L'antibiogramme pratiqué en Novembre 1969 montre l'existence d'une résistance acquise aux antibiotiques suivants : INH - SM - ETH - et une sensibilité à la rifampicine et l'éthambutol.

Dès la 4ème semaine de traitement les bacilloscopies sont négatives ainsi que lors de la 8ème et 12ème semaine. Cependant les cultures restent positives et les bacilloscopies le deviennent dès la 16ème semaine et ce jusqu'au 12e mois de traitement.

Le test de sensibilité pratiqué en Janvier 1970 montre une résistance en plein développement à la rifampicine, au 4e mois de traitement et une sensibilité conservée à l'éthambutol.

Le malade est décédé le 21 Avril 1971. (hémoptysie cataclysmique).

B. RESULTATS BACTERIOLOGIQUES

L'analyse des résultats bactériologiques enregistrés tout au long de l'année de traitement montre que la négativation en culture s'observe dans 97 % des cas dès la 12ème semaine dans les deux séries, et qu'il n'y a pas de différence entre les deux séries, ni à la 28ème, ni à la 52ème semaine (Tableau VI).

Tableau VI
RESULTATS BACTERIOLOGIQUES AU COURS DU TRAITEMENT

	REGIMES	
	4 RE	12 RE
Examen direct négatif (%)		
- 4e semaine	78 %	82 %
- 12e semaine	99 %	98 %
- 28e semaine	98 %	100 %
- 52e semaine	99 %	100 %
Culture négative (%)		
- 4e semaine	64 %	73 %
- 12e semaine	97 %	97 %
- 28e semaine	99 %	99 %
- 52e semaine	97 %	100 %

C. RESULTATS AU 24^e MOIS

Au delà du 12^e mois, après l'arrêt du traitement les malades ont été maintenus sous surveillance.

Les résultats au 24^e mois ont pu être analysés pour 105 malades, 49 ayant reçu le Régime 4 RE, 56 ayant reçu le Régime 12 RE.

L'évolution défavorable, définie comme une rechute ayant entraîné une évolution fatale ou ayant nécessité un nouveau traitement a été observé dans 4 cas. (Tableau VII).

Dans un seul cas, il y a eu réapparition transitaire de quelques bacilles observés à l'examen direct sans détérioration : toutes les cultures mensuelles ont été négatives. Nous avons considéré ce cas comme une évolution favorable.

Il n'y a pas de différence significative dans le taux de rechutes observées au cours de la 2^e année entre les deux séries 4 RE et 12 RE.

Dans les quatre cas de rechute, cette rechute est survenue entre le 15^e et le 18^e mois : la souche

bacillaire a été testée : la résistance acquise à la rifampicine est constante, tandis que la sensibilité à l'éthambutol est conservée.

Tableau VII
RESULTATS AU 24e MOIS

	REGIME THERAPEUTIQUE	
	4 RE	12 RE
Effectif analysable au cours de la 2e année	49 (100 %)	56 (100 %)
Evolution favorable	46 (92 %)	55 (98 %)
Rechutes	3 (6 %)	1 (2 %)

Ce taux de rechutes de 4 % ne paraît pas majeur, si l'on tient compte des cas étudiés : il s'agissait de malades porteurs de lésions tuberculeuses cavitaires fibreuses et très étendues bilatérales dans 80 % des cas.

Nous rapportons ci-après, les observations de
4 rechutes rencontrées au cours de la 2ème année.

- Dans le groupe 12 RE

1. T..... Baya (RE N°22)

Malade âgée de 29 ans, pesant 39kg,
déjà traitée auparavant, présentant des
lésions pulmonaires très étendues.

L'antibiogramme pratiqué en Juillet 1969,
montre l'existence d'une résistance bacté-
rienne acquise à INH - SM - KANA - VIOCINE -
ETHIONAMIDE.

Dès la 4ème semaine de traitement les
bascilloscopies sont négatives et le demeu-
reront jusqu'au 16e mois, donc 4 mois après la
fin du traitement. (26 Octobre 1970) et une
culture revient positive et au 17e mois une
bascilloscopie positive.

Un test de sensibilité pratiqué met en
évidence l'existence d'une résistance acquise
à la rifampicine et sensibilité à l'Éthambutol.

- Dans le groupe 4 RE

1. A..... Djohra (69.528, RE N°23)

Malade âgée de 31 ans, pesant 43kg, déjà
longuement traitée auparavant, depuis 1961,
présentant des lésions bilatérales, fibreuses
et ulcérées et un diabète.

L'antibiogramme pratiqué en Juillet 1969 montre l'existence d'une résistance acquise aux antibiotiques suivants : INH - SM - PAS - 13/14.

Dès la 4ème semaine de traitement les bacilloscopies sont négatives et le demeureront jusqu'au 15e mois, donc 3 mois après la fin du traitement (12 Octobre 1970) où une bacilloscopie est positive.

Un test de sensibilité fait à ce moment met en évidence une résistance acquise à la rifampicine et sensibilité conservée à l'éthambutol.

2. C..... Abdelkader (70/13, RE N°29)

Malade âgé de 56 ans, pesant 51 ans, longuement traité pour tuberculose pulmonaire unilatérale gauche depuis 1968, ainsi qu'un diabète.

L'antibiogramme pratiqué en Juillet 1969 montre l'existence d'une résistance acquise aux antibiotiques suivants : INH - SM - KANA - ETHIONAMIDE.

A la 12ème semaine de traitement les bacilloscopies sont négatives et le resteront jusqu'au 15e mois donc 3 mois après la fin du traitement, (13 Octobre 1970) où une bacilloscopie est positive.

Un test de sensibilité pratiqué alors met en évidence l'existence d'une résistance acquise à la rifampicine et sensibilité conservée à l'éthambutol.

3. G..... Djouher (69/827, RE N°73)

Malade âgée de 48 ans, pesant 67kg, déjà traitée pour tuberculose pulmonaire (thoracoplastie gauche) depuis 15 ans, présentant des lésions bilatérales étendues.

L'antibiogramme pratiqué en Novembre 1969, montre l'existence d'une résistance acquise aux antibiotiques suivants : INH - SM - PAS - ETHIONAMIDE.

Dès la 4ème semaine de traitement, les bacilloscopies sont négatives et le resteront jusqu'au 15e mois de traitement donc 3 mois après la fin du traitement (12 Mai 1971) où une bacilloscopie est positive.

Un test de sensibilité pratiqué met en évidence l'existence d'une résistance acquise à la rifampicine et sensibilité à l'éthambutol.

C H A P I T R E I V

COMMENTAIRES

1. EFFICACITE DES REGIMES INTERMITTENTS ASSOCIANT
RIFAMPICINE ET ETHAMBUTOL.

- L'enquête menée à Alger a prouvé l'efficacité des régimes intermittents, deux fois par semaine et leur bonne tolérance. Cette efficacité a d'ailleurs été démontrée dans d'autres enquêtes portant sur des groupes de malades moins nombreux. (25-76)
- Dans l'enquête polonaise on peut se demander si l'efficacité comparable des deux régimes est due à la longueur de la phase initiale continue (12 semaines) ou si l'administration intermittente une fois par semaine est aussi efficace que deux fois par semaine.

Comme l'a montré GRUMBACH F. (32); l'expérimentation nous suggère que les traitements bi ou tri hebdomadaires semblent acceptables tandis que le traitement, une fois par semaine, n'est actif qu'à doses très élevées non tolérables par l'homme.

2. TOLERANCE - TOXICITE ET FACTEURS DE TERRAIN

a) TOLERANCE - TOXICITE

Dans notre enquête, la tolérance a été bonne.

Le taux de toxicité est faible si on le compare au taux observé par d'autres auteurs après administration intermittente de rifampicine et ethambutol.

Ce fait semble être dû, :

- d'une part aux doses de rifampicine utilisées en phase intermittente (900mg) et au rythme bi hebdomadaire,
- d'autre part à la rareté des cirrhoses et de l'intoxication éthylique en Algérie.

Les accidents purpuriques observés à la rifampicine le furent lors de doses élevées 1200mg. (41)

Le rythme bi hebdomadaire semble moins fréquemment générateur d'incidents ou d'accidents que le régime une fois par semaine comme le prouve l'enquête faite à Hong Kong. (3) En effet on note une relation entre la survenue des accidents et l'intervalle entre les prises d'une part, et la dose de rifampicine

d'autre part. La plus forte incidence ayant été relevée au cours du traitement par la rifampicine 1/7 à forte dose (42 % des malades).

b) FACTEURS DE TERRAIN

Au cours de l'enquête, nous avons été surpris de constater que les premiers échecs observés le furent chez des malades diabétiques. (Tableau IX)

Tableau VIII

LE DIABETE SUCRE, TEMOIN FAVORABLE AUX RECHUTES
DANS L'ENQUETE RE

	DIABETIQUES	NON DIABETIQUES
Effectif analysable au 12e mois	7	105
Evolution favorable	7	102
Evolution défavorable	-	3
Effectif analysable au 24e mois	6	99
Evolution favorable	4	97
Evolution défavorable	2	2

C'est pourquoi une étude complémentaire a été faite sur le métabolisme de la rifampicine chez les diabétiques.

- Trente malades adultes, font l'objet de ce travail. Ils se répartissent en trois groupes :
 - . Le premier groupe comprend 10 malades diabétiques, indemnes de tuberculose (dont 5 femmes et 5 hommes).
 - . Le deuxième groupe comprend 10 malades diabétiques et tuberculeux : 5 femmes et 5 hommes.
 - . Le troisième groupe, 10 malades, tuberculeux non diabétiques, dont 5 femmes et 5 hommes.

Tout traitement anti-bacillaire a été arrêté 48 heures avant le jour de l'épreuve.

- Ce jour là, 600mg de rifampicine ont été administrés per os, à jeun, trente minutes avant le petit déjeuner.
- Les prises de sang ont été faites trois heures, six heures et neuf heures après l'ingestion de la drogue.

- La méthode de dosage employée a été la méthode de diffusion en gélose de HEATLEY modifiée par CHABBERT.
- Le germe test a été une souche de sarcine LUTEA I.P. 5345.

Les taux sériques de rifampicine retrouvés aux différentes heures de prélèvements et pour chaque série de malades sont représentés sur la figure suivante (Figure 1)

La répartition des points pour chacun des groupes, et à chaque temps de prélèvement, ne présente aucune différence significative ; la figure n°2 montre en effet, que les moyennes des taux sont superposées à la 3ème, 6ème et 9ème heures. (Figure 2).

On remarque cependant qu'aux environs de la 6ème heure, la courbe des diabétiques non tuberculeux croise celle des tuberculeux diabétiques, comme si l'élimination de la drogue était accélérée par le facteur diabète et ralentie par le facteur tuberculose

TAUX SERIQUES de R AMP
mcq/nl

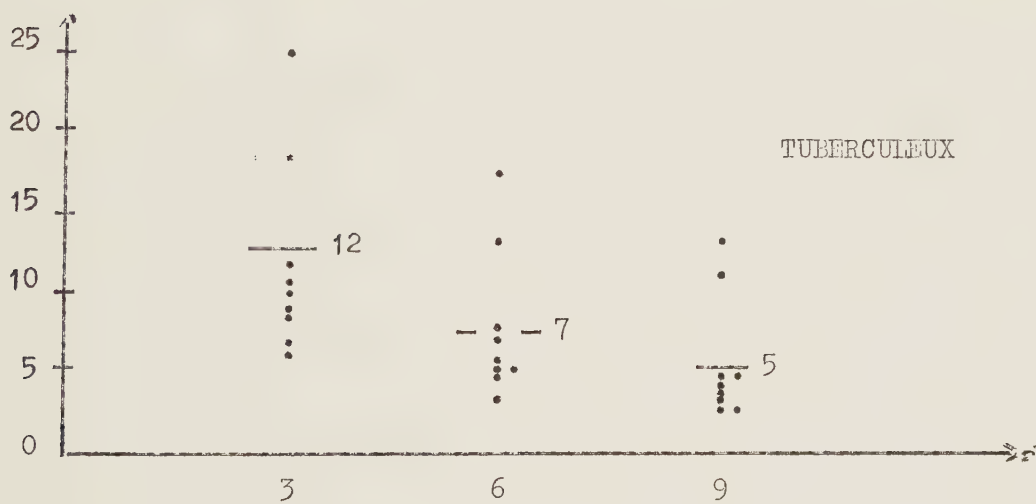
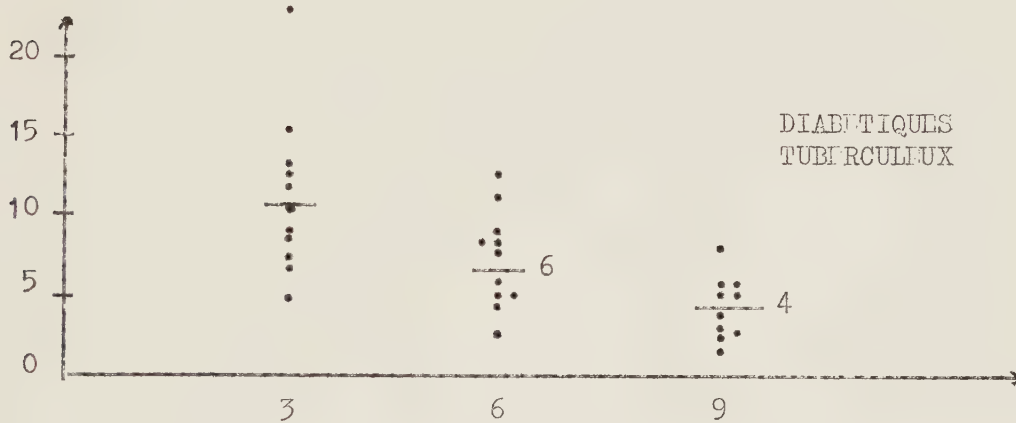
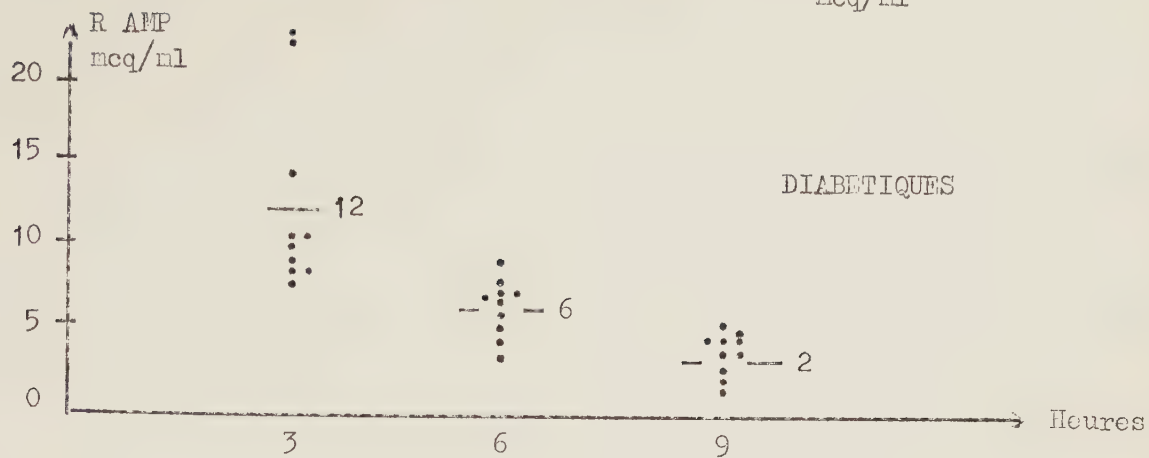


Figure 1

La répartition des taux sériques, en ne tenant compte que du sexe, montre comme cela a été déjà signalé par CANETTI et PORVEN que les taux retrouvés aux trois temps des prélèvements sont plus élevés, constamment et d'une façon significative chez les femmes que chez les hommes (Figure 3).

Cette étude préliminaire semble montrer, dans les conditions de notre étude, que le facteur diabète n'influe pas sur le taux sérique de rifampicine.

En réalité, le diabète n'a pas agi pour entraver l'action de la rifampicine au cours du traitement ; par contre le diabète a été un facteur de terrain pour favoriser les rechutes.

Ce facteur de terrain permet de souligner que malgré son action remarquable, la rifampicine administrée dans une phase continue de 4 à 12 semaines puis de façon intermittente n'entraîne pas la stérilisation rapide, complète et définitive des lésions tuberculeuses qu'avait laissé espérer l'expérimentation animale.

TAUX SÉRIQUES DE R. AMP.
TAUX MOYENS DANS LES TROIS GROUPE

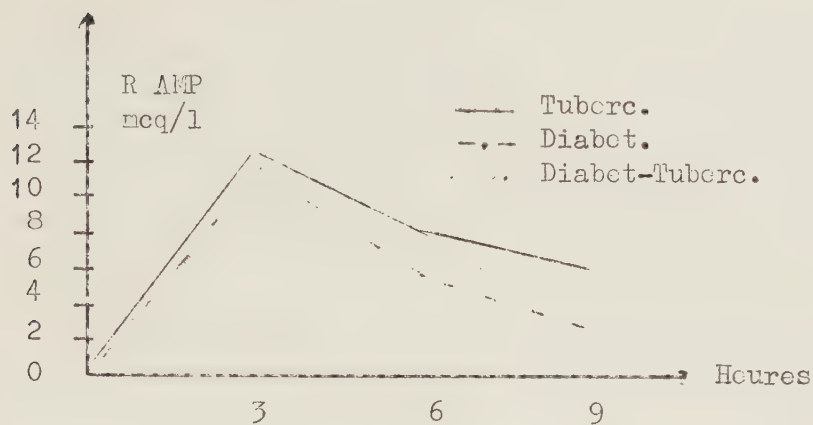


Figure 2

TAUX SÉRIQUES DE R. AMP.
TAUX MOYENS CHEZ L'HOMME ET CHEZ LA FEMME

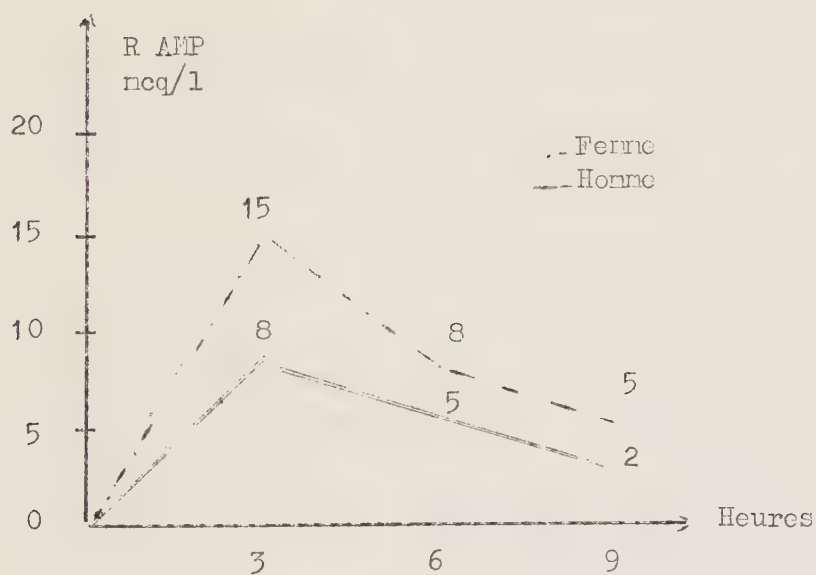


Figure 3

3. CONSIDERATIONS ECONOMIQUES

Le coût des régimes de réserve implique le choix judicieux d'une chimiothérapie efficace pour le moindre coût possible.

L'administration quotidienne de rifampicine et d'éthambutol pendant un an est très coûteuse (3.000 DA).

Par contre l'administration intermittente de rifampicine et d'éthambutol après une phase initiale quotidienne de quatre semaines est moins coûteuse que l'administration d'un régime de relais classique, (éthionamide + cyclosérine + pyrazinamide).

L'étude économique montre donc qu'un régime 4 RE est acceptable comme régime de réserve en Algérie plutôt que le régime classique de relais (ECP) (Tableau IX)

Tableau IX
COUTS COMPARES DES REGIMES DE 2^e LIGNE

REGIMES DE 2 ^e LIGNE			COUT EN DINARS
ECP	3 mois	7/7	1.678
EC	9 mois	7/7	
4 RE			1.534
12 RE			1.834

4. APPLICATION DES REGIMES INTERMITTENTS PAR RIFAMPICINE RIFAMPICINE - ETHAMBUTOL SUR LE TERRAIN

- La grande efficacité, la bonne tolérance suggèrent que les régimes associant rifampicine - éthambutol pourraient être appliqués comme régimes standard de seconde ligne à la place du régime classique de réserve associant éthionamide - cyclosérine - pyrazinamide.
- Deux séries d'arguments sont en faveur de cette permutation :
 1. La gravité de la résistance bactérienne à Alger montre qu'en cas de résistance acquise dans plus de 90 % des cas, il existe une résistance à l'éthionamide. Un test de sensibilité est donc nécessaire : cet examen étant long et coûteux.
 2. Le régime associant rifampicine - éthambutol paraît mieux toléré que le régime de relais classique (E.C.P.) et au moins aussi efficace.

- Ce régime est mieux toléré, comme l'a montré Sister Mary AQUINAS (3) à Hong Kong. Les accidents survenus au cours du traitement de 202 malades par la rifampicine en intermittent sont comparés à ceux survenant après traitement quotidien à la rifampicine (74 malades) et à ceux consécutifs au traitement de 54 malades par la deuxième ligne classique (E.C.P.). Chez ces derniers malades les accidents furent fréquents (50 %) et certains mêmes graves.

A Alger, notre impression a été subjective au cours de notre travail de routine.

- Ce régime (RE) est au moins aussi efficace en effet 93 % des négativations à un an avec le régime E.C.P. (1)

Une enquête est actuellement en cours à Alger permettant de fixer la valeur exacte des régimes RE comparativement au régime classique de relais E.C.P.

C O N C L U S I O N S

Les résultats de l'enquête indiquent que les deux régimes étudiés sont des régimes de réserve hautement efficaces, si l'on tient compte du recrutement particulier des malades qui présentent des lésions fibreuses très étendues évoluant depuis plusieurs années et avaient généralement des bacilles résistants à la plupart des antibiotiques de première et de deuxième ligne.

Ces régimes comportent deux drogues qui n'ont jamais été utilisées : ils peuvent donc s'appliquer à tous les malades cracheurs de bacilles résistants, ce qui n'est pas le cas des régimes classiques de deuxième ligne. (34-36-37).

Ces régimes sont relativement peu toxiques (19-34).

L'administration intermittente des drogues (16-28-27-37-70) tout en permettant un traitement ambulatoire entièrement contrôlé, réduit le coût du traitement. Les deux régimes étudiés sont tous deux moins onéreux que d'autres régimes de réserve associant éthionamide, cyclosérine et pyrazinamide en administration quotidienne pendant un an.

Les régimes étudiés et spécialement 4 RE pourraient donc être adoptés en Algérie comme régime standard de réserve (c'est à dire applicable à tous les malades ayant des bacilles résistants à l'isoniazide et à la streptomycine) à condition que leur utilisation soit étroitement contrôlée.

En effet, une certaine prudence s'impose! Deux des quatre rechutes observées sont survenues chez des diabétiques.

Ce facteur de terrain, dans la série étudiée n'a pas empêché la négativation au 12e mois, quelque soit le régime étudié.

Il ne s'agit donc probablement pas d'un problème de métabolisme particulier de la rifampicine chez les diabétiques comme cela a d'ailleurs été démontré.

~~Pour voir si ces régimes sont efficaces il est nécessaire de comparer ces régimes avec un régime classique standard de réserve (enquête RE actuelle).~~

Par contre, le diabète a été un facteur de terrain qui a certainement favorisé les rechutes, on peut l'affirmer malgré le petit nombre de cas observés.

Nos résultats suggèrent donc que le régime 4 RE pourrait être adopté comme régime de deuxième ligne en Algérie.

Mais une certaine prudence s'impose pour deux raisons principales :

1. Ce régime de deuxième ligne, comme les autres régimes, n'entraîne pas une stérilisation des lésions tuberculeuses dans 100 % des cas.
2. Dans l'état actuel de la chimiothérapie anti-bacillaire en raison de l'absence de résistance primaire à la rifampicine, et du taux encore négligeable de résistance acquise, ce régime reste la seule arme, disponible pour traiter les cas de tuberculose polymédicamenteusement résistante.

B I B L I O G R A P H I E

- 1! AIT-KHALED N.

La tuberculose pulmonaire à bacilles résistants.

A propos de 84 cas.

Thèse 1969, Alger.

- 2! AQUINAS S., and CITRUM K.M.

Rifampicin, ethambutol and capreomycin in pulmonary tuberculosis previously treated with both first and second line drugs.

Annal Conférence of the British thoracic and tuberculosis association,

Edinbourg July 4 th, 8 th, 1971.

3. AQUINAS S.M., ALLAN W.G.L., HORSFALL P.A.L. JENKINS P.K.,
WONG-HUNG-YAN, DAVID-GIRLING, RUTH-TALL, FOX, WALLACE.

Adverse réactions to daily and intermittent rifampicin régimens for pulmonary tuberculosis in Hong-Kong.

British Médical journ., 25 March 1972,
765-771.

4. ARIOLI V., PALLANZA R., FUREST S., and CARNITI G.

- Rifampicin : a new rifamycin

- Bacteriological studies

Arzneimittel - Forschung 1967, 17,
523-537.

5. BLAICHMAN M.A., LOWRY R.C., PETIT J.C., STRADLING P.

Rifampicin in du ced immuno thrombocytopénia

British Med. journal 1970, 3, 24

6! BOUAROUR I.H.

Quelques aspects de la pharmacodynamie de la rifampicine dans le traitement de malades tuberculeux.

Thèse, 20 Décembre 1972, Alger.

7! BROUET G.

Action thérapeutique des nouveaux antibiotiques.
Critères d'activité.

16è Congrès National de la tuberculose
et des maladies respiratoires,
Bordeaux 1970.

8. BURZONI F., DURANTE C., CHICOU Y., HETRICK G.,
MUNOZ I., RAS R., RABIER, BRUNEL.

Enquêtes thérapeutiques comparatives entre
deux régimes médicamenteux, intermittents.
Résultats portant sur 965 malades (Maroc, Sénégal
Rev. Tub. Pneum. 1970, 34, 671-673

9! CANETTI G., LE LIRZIN M., PORVEN G.

Comparaison entre la rifampicine et l'isoniazide.
Dilutions inhibitrices minimales du sérum de
l'homme aux doses thérapeutiques habituelles.

Revue de Tub. et Pneum.

Symposium rifadine 1969, 33bis, 91-94.

10! CANETTI G., KACZ MIERZAK A., LE LIRZIN M.

Un classement des drogues anti tuberculeuses
selon les taux sanguins chez l'homme.

Rev. Tub. Pneumol. 1971, 35, 1-38

- 11! CHAULET P., LARBAOUI D., GROSSET J., OUSSEDIK N.,
MAZOUNI L.

Le traitement de relais de la tuberculose
pulmonaire par l'administration intermittente
de rifampicine et d'ethambutol.

- Comm. à la 21e Conf. Internl de la
Tuberculose.

Moscou, Juillet 1971.

- Le Journal de Médecine du Maroc -
Supplément Avril 1972, VIII, 4,
151-154.

- 12! CONSTANS P., PARROT R., COURY Ch.

La négativation bactériologique et l'évolution
anatomique dans les pièces pulmonaires après
traitement par la rifampicine d'une durée
inférieure à dix mois.

Rev. Tub. et Pneumol. 1970, 34, 4,
511-518.

- 13! CONSTANS P., SAINT-PAUL M., MORIN Y., BONNAUD G.,
BARIETY M.

Les taux plasmatiques de rifampicine.

Etude des corrélations cliniques et biologiques
sur 440 dosages.

Rev. Tub. et Pneumol. (Symp! Rifampicine)
1969, 33bis, 97-110.

- 14! CONSTANS P., SAINT-PAUL M., MORIN Y., BONNAUD G.,
BARIETY M.

Rifampicine ; première étude des dosages
plasmatiques au cours de traitements prolongés
chez des tuberculeux pulmonaires.

Rev. de Tub. et Pneumol. 1968, 32, 8,
991-1.006.

15. CURCI G., NINNI A., SCOLES E.

Quelques recherches sur la pharmacocinétique
de la rifampicine.

Rev. de Tub. et Pneumol. (Symp. Rifampicine)
1969, 33bis, 81-90.

16. DADDI N.G., LUCCHESI M., MANCINI P.

El trattamento intermittente con rifampicine
della malattia tubercolare sperimentale
della cavia.

Annali dell' Istituto "Carlo FORLANINI"
1968, XXVIII, IV, 354.

17. DECROIX G., KREIS B., SORS Ch., BIREMBAUM D.,
LE LIRZIN M., CANETTI G.

Comparaison entre les régimes rifampicine,
isoniazide administrés quotidiennement et
rifampicine-isoniazide administrés deux fois
par semaine.

Rev. de Tub. et Pneumol. 1969, 33, 6,
751-758.

18. DECROIX G., KREIS B., SORS Ch., BIREMBAUM F.,
LE LIRZIN M.

Essai contrôlé de chimiothérapie intermittente
par rifampicine et isoniazide :
résultats à un an.

Rev. de Tub. et Pneumol. 1971, 35, 39-54

19. DICKINSON D.

In vitro and animal experiment with,
Rifampicin.

Tubercle 1969, 50, 3, 327

20. DICKINSON J.M.

In vitro and in vivo studies to assess the
suitability of antituberculosis drugs for
use in intermittent chemotherapy régimens.

Tubercle 1968, 49 supplément 60-70.

21. DICKINSON J.M., MITCHISON D.A.

Suitability of Rifampicin for intermittent
administration in the treatment of tuber-
culosis.

Tubercle 1970, 51, 82-94

22. ENQUETE COOPERATIVE DE LA CLINIQUE PNEUMO-
PHTISIOLOGIQUE, C.H.U. D'ALGER

Le traitement intermittent de la tuberculose
pulmonaire par l'association rifampicine -
ethambutol.

Résultats à un an d'une enquête contrôlée.

Communication au Congrès Médical
Maghrébin, Mai 1972.

23. FARGA V. et Coll.

Traitement intermittent par l'éthambutol,
le pyrazinamide et la kanamycine de la tuber-
culose pulmonaire à germes résistants.

XXe Conf. Intern. Tuberc., New-York 1969.

24. FRAGA M.

Sideeffects of intermittent treatment with
side effects rifampicin and ethambutol.
Round Table : intermittent Rifampicine
thérapie.
Symposium Pellenberg (Belgium)
15 March 1971.

25. FRAGA H., GOMES D., PAZ DE ALMEIDAS A., GERHARDT G.,
DA SANTIAGO D.

Intermittent rifampicin combined régimens
after ou initial period of daily drugs in
the préliminary report.
Round Table : intermittent Rifampicin
thérapie.
Symposium Pellenberg (Belgium)
15 March 1971.

26. FREOUR P., TESSIER R., MON MAYOU R., CHOMY P.,
BERNADOU J., CHIDLER M., PUISSANT M.

Premiers résultats du traitement de la
tuberculose pulmonaire de l'adulte par
l'éthambutol.
Rev. de Tub. et Pneumol. 1967,
31, 7, 1066-1078.

27. FURESZ S.

Propriétés biologiques de la rifampicine.
Rev. Tub. et Pneumol. (Symp. Rifadine)
1969, 33bis, 15-24.

28. FURESZ S., SCOTTI R., PALLANZA R., MARPULI E.
Rifampicin, a new rifampicin III
Absorption, distribution and élimination
in man.
Arzneimittel - Forsh 1967, 17, 534.
29. GOLDMAN S., BRZAKOVIC N., BOGNAR I., APRO V.
Résultats tardifs du traitement par rifam-
picine et ethambutol chez les malades
chroniques graves, pluri-résistants.
30. GROSSET J., BISMUTH R., SORS Ch.
Taux sériques d'éthambutol après administration
orale et parentérale.
Gazette Médicale de France 1972 (8-12),
79, 38, 7309-7311.
31. GRUMBACH F.
Comparaison entre la rifampicine et l'isoniazide.
Activité expérimentale chez la souris.
Rev. Tub. et Pneumol. (Symp. Rifadine)
1969, 33bis, 53-58.
32. GRUMBACH F.
Effet thérapeutique de l'éthambutol sur la
tuberculose avancée de la souris, à diffé-
rentes doses seul ou associé à d'autres
anti-tuberculeux. Action bactéricide et
condition d'apparition de souches résistantes.
Gazette Médicale de France 1972,
79, 38, 72-77-81.

33. GRUMBACH F.

Expérimental in vivo studies of new anti-tuberculosis drugs copéomycin, ethambutol, rifampicin.

Tubercle 1969, 50 supplément 12.

34. GRUMBACH F.

La rifampicine dans les traitements associés continus et intermittents de la tuberculose expérimentale de la souris.

Acta Tuberculose Pneum. Belg. 1969, 60, 390-396

35. GRUMBACH F., CANETTI G., LE LIRZIN M.

Rifampicin in daily and intermittent treatment of experimental murine tuberculosis, with emphasis on late results.

Tubercle 1969, 50, 280.

36. GRUMBACH F., RIST N.

Activité anti-tuberculeuse expérimentale de la rifampicine dérivé de la rifamycine S.V.

Rev de Tub. et Pneumol. 1967, 31, 6, 749-762.

37. GIRLING D., FOX W.

Sie-effects of intermittent rifampicin.

Brit. Méd. J. 1971, 4, 231.

38. GYSELEN A., COSEMANS J., PRIGNOT J., VERBIST L.
Ethambutol in the retreatment of multi-resistant pulmonary tuberculosis.
International congress of chemotherapy,
Vienne 26 Juin - 1er Juillet 1967.
39. GYSELEN A., PRIGNOT J., DE BRABANDERE R., VERBIST L.,
SIMON-POUTHIER F.
La rifampicine dans la reprise de traitement des cas de tuberculose pulmonaire à bacilles poly-résistants.
Rev. de Tub. et Pneumol. (Symp. Rifadine) 1969, 33bis, 223-224.
40. HETRICK G., RAS R.
Traitement de 100 tuberculoses pulmonaires dont les bacilles résistent à la streptomycine, à l'isoniazide et à l'éthionamide par une association de rifampicine et ethambutol.
Comparaison entre 2 dosages de rifampicine.
Commun. XXe Congrès de l'U.I.T.
New York 1969.
Revue Tub. et Pneumol. 1970, 34, 5, 715-716.
41. LARBAOUI D., CHAULET P., ABDERRAHIM K., BOULAHBAL M.,
ZIROUT A.
One case of purpura during intermittent treatment by rifampicin and ethambutol.
Round Table : intermittent rifampicin therapy.
Symposium Pellenberg (Belgium)
15 March 1971.

42. LARBAOUI D., BOULAHBAL F., CHAULET P., MAZOUNI L.,
Serum level of rifampicin in diabetic patients.
Round Table : intermittent rifampicin therapy.
Symposium Pellenberg (Belgium)
15 March 1971.
Le Journal de Médecine du Maroc, supplément
Avril 1972, VIII, 4, 155-157.
43. LARBAOUI D., CHAULET P., GROSSET J.
Retreatment of pulmonary tuberculosis by intermittent régimens of rifampicin and ethambutol. A controlled trial in Algiers.
Round Table : intermittent rifampicin therapy.
Symposium Pellenberg (Belgium)
15 March 1971.
44. LARBAOUI D., CHAULET P., GROSSET J., ABDERRAHIM K.,
OUSSEDIK N., COUCKE Ch., BENABDALLAH L.
Le traitement intermittent de la "tuberculose chronique invétérée" par l'association rifampicine-ethambutol.
Résultats préliminaires d'une enquête contrôlée menée à Alger.
Rev de Tub. et Pneumol. 1970, 34,
559-566.
45. LE LIRZIN M.
Modalités d'apparition de la résistance du bacille tuberculeux à l'éthambutol.
Discussion en fonction des taux sériques.
G. M. de France 1972, 79, 38, 7282-7286.

46. LEMERCIER J.P.

Un nouveau médicament anti-tuberculeux, la rifampicine.

Extrait des revues médicales normandes,
Juin 1969, 11, 6, 409-423.

47. LESOBRE R., RUFFINO J., TEYSSIER L., ACHARD F.,
BREFORT G.

Les ictères au cours du traitement par la rifampicine (12 observations).

Rev. de Tub. et Pneumol. 1969,
33, 393.

48. LUCCHESI M., PALLOTA G., ROSSI P., SDAMPATO M.

L'azione terapeutica della rifampicina
devieto 3 (4 methyl, 1 puperozinil

Rifampicina S.V., nella tubercolosis pulmonare.
Ann. Inst. Forlanini 1967, 27, 199.

49. MAZOUNI L., AIT KHALED N.

Résultats à 2 ans des régimes intermittents
par rifampicine - ethambutol dans la tuber-
culose pulmonaire à bacilles résistants.

Société Algérienne de Pneumo-Phtisiologie
17 Décembre 1972.

50. MORERE P., STAIN J.P., CHAUVET M.C., LUCE J.P.,
LEPROVOST J.

Essais cliniques de la rifampicine

Extrait des revues médicales normandes
1969, 11, 5, 343.

51. NITTI V., NINNI A., IODICE F.

La mesure de la sensibilité du bacille
tuberculeux à la rifampicine.

Rev. de Tub. et Pneumol. (Symp. rifadine)
1969, 33bis, 25-32.

52. PALLANZA R., ARIOLO V., FUREST S., BOLZONI G.

Rifampicin : a new rifamicin II
Laboratory studies on the anti-tuberculosis
activity and preliminary clinical observations.

53. PARROT R., AUGIER J.

Evolution bactériologique sous rifampicine
de 25 malades à tuberculose chronique étendue,
richement bacillifère à bacilles poly-
résistants.

Rev. de Tub. et Pneumol. (Symp. rifadine)
1969, 33bis, 253-276.

54. PARROT R. et Coll.

Evolution bactériologique sous rifampicine
de 25 malades à bacilles poly-résistants.

Rev. Tub. 1960, 33bis, 253-276.

55. PINES A.

The rifampicine in the treatment of pulmonary
tuberculosis resistant to the standard and
most of the reserve drugs.

Ve Congress International of chemiothe-
rapy, Vienne Juin 26 - July 1

56. PUJET J.C., PUJET C.

Dosages sanguins et humoraux de l'éthambutol administré par perfusion intra-veineuse.

Bordeaux Médical 1972, 5e année, 10,
1215-1222.

57. POOLE G., STRADLING S., WORLLEDGE S.

Potentially serious side effects of high -
dose twice weekly rifampicin.

Brit. Méd. Journal 7 august 1971,
3, 343-345.

58. PORVEN G., CANETTI G.

Les taux de rifampicine dans le sérum de
l'homme.

Rev. de Tub. et Pneumol. 1969, 32,
5, 707-716.

59.

Proceedings of the scandinavian symposium on
copréomycin éthambutol and rifampicin.

Scandinavian of resp.

Dis. supplément N° 69

Munsksgaard - Copenhagen 1969

60. RIST N.

La résistance du bacille tuberculeux à la
rifampicine.

Rev. de Tub. et Pneumol. (Symp. Rifadine)
1969, 33bis, 33-38

61. RIST N., GRUMBACH F.

Contribution à l'étude expérimentale de
l'activité anti-tuberculeuse de la rifam-
picine S.V.

Arch. Tisiol 1963, 18, 304

62. SADASOKA M.

Appréciation clinique de l'emploi de la
rifampicine dans le traitement de la tuber-
culose pulmonaire.

63. SENSI P., MARGALITH P., TIMBAL M.T.

Rifampicin, a new antibiotic: Preliminary
Report. Farmaco, Ed. sci., 1959, 14
p. 146.

64. SORS C.

Table Ronde sur la rifampicine
avec la participation de :

BURZONI J.M., CHAULET P., EL-FASSI M., EL-MEKKI,
LARBAQUI D., LAHLOU M., ROCHEMAURE, OUSSEDIK N.

Deuxièmes Journées Médicales Maghrébines
de Pneumo-Phtisiologie, Casablanca 1972, 25
Sup. Journal Méd. Maroc 1972 - 4

65. SORS Ch., GROSSET J.

Incidence des données biologiques sur la
place de l'éthambutol en thérapeutique anti-
tuberculeuse.

Gazette Médicale de France 1972,
38, 79, 7360-7363.

66. STRADLING P.

The toxicity of high dose intermittent rifampicin therapy.

Annal Conférence-the British thoracic and tuberculosis association,
Edinburgh July 4 th - 8 th 1971

67. TRICOIRE J., MARECHAUX L.

La rifampicine : son intérêt et ses limites dans les tuberculoses chroniques ou graves d'emblée avec ou sans éthambutol associés.

Rev. de Tub. et Pneumol. 1969, 33,
2, 226-241.

68. UNION INTERNATIONALE CONTRE LA TUBERCULOSE

Deuxième enquête coopérative de l'Union :
Rapport général.

Bul. Int. Tub. 1969, 42, 7-64.

69. VERBIST L.

Rifampicin activity "in vitro" and in established tuberculosis in mice.

Acta tuberculosea et pneumologica,
Belgica 1969, 3-4, 397-412.

70. VERBIST L.

Tuberculostatic activity congress of rifampicin in vitro and in vivo.

Proc. Vbh International Congress of chemotherapy.

Vienne 1967, 11-2, 521-524.

71. VERBIST L., GYSELEN A., COSEMANS J., PRIGNOT S.

Préliminary results in the retreatment of multi-resistant pulmonary tuberculosis in tensalvage cases.

Proc. Vth International Congress of chemotherapy.

Vienne 1967, II-2, 591-595.

72. VERBIST L., GYSELEN A., VAN LAN DUYT R., DARRAS Th., MBETE S.

Thérapeutique intermittente par la rifampicine dans la tuberculose pulmonaire avancée.

Chest, vol. 61, 6 Juin 1972.

73. VERGES P., BROUET G., MODAI J.

Evolution des taux sériques de rifampicine chez 17 tuberculeux recevant 900mg en deux prises pendant 90 jours.

Rev. de Tub. et Pneumol. (Symp. Rifadine) 1969, 33bis, 95-96.

74. VIALLIÉS J.

Activité bactériostatique et bactéricide exercée par la rifampicine sur les mycobactéries. Les souches résistantes et leurs caractéristiques par concentration sanguine chez les tuberculeux pulmonaires traités.

Symposium Lepetit, Paris, Janvier 1969.

Rev. de Tub. et Pneumol. (Symp. Rifadine) 1969, 33bis, 39-52.

75. ZELLER-CELSD L.

Rifampicine : introduction
Rev. de Tub. et Pneumol. (Symp. Rifadine)
1969, 33bis, 9-14.

76. ZIERSKI M.

A trial of intermittent rifampicin and
ethambutol in retreatment, régimens.
BTTA Review 72 - 3 - 43
Supplement to Tubercle the Journal
of the British thoracic and
tuberculosis associations.

77. ZIERSKI

Retreatment of chronic tuberculosis with
intermittent rifampicin-therapy.
Round Table : intermittent rifampicin
therapy.
Symposium Pellenberg (Belgium)
15 March 1971.

